

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re Application of:
K. Mori, et al.

Serial No.: **Corresponding to PCT/JP03/00412**
Filed January 20, 2003

Filed: **Concurrently herewith**

For: **Preparation For Transdermal Or Transmucosal Administration For Electroporation**

CLAIM FOR PRIORITY

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

Sir:

The benefit of the filing dates of the following prior foreign application filed in Japan is hereby requested for the above identified application and the priority provided in 35 U.S.C. 365 is hereby claimed:

Japanese patent application No. 2002/15378 filed January 24, 2002

In support of this claim, a certified copy of said original foreign application was filed with the International Bureau on March 14, 2003, as evidenced by form PCT/IB/304, which is attached.

DOCKET NO. MUR-039-USA-PCT

It is requested that the file of this application be marked to indicate that the requirements of 35 U.S.C. 365 have been fulfilled and that the Patent and Trademark Office kindly acknowledge receipt of these documents.

Respectfully submitted,

TOWNSEND & BANTA

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Donald E. Townsend', written over a horizontal line.

Donald E. Townsend
Reg. No. 22,069

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Donald E. Townsend, Jr.', written over a horizontal line.

Donald E. Townsend, Jr.
Reg. No. 43,198

TOWNSEND & BANTA
Suite 900, South Building
601 Pennsylvania Ave., N.W.
Washington, D.C. 20004
(202) 220-3124

Customer Number: 27955

Date: July 21, 2004

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

TANAKA, Kiyoshi
Yebisu Garden Terrace Nibankan 709
20-2, Yebisu 4-chome
Shibuya-ku, Tokyo 150-0013
Japan

Date of mailing (day/month/year) 16 March 2003 (16.03.03)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference HM1017PCT	
International application No. PCT/JP03/00412	International filing date (day/month/year) 20 January 2003 (20.01.03)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 24 January 2002 (24.01.02)
Applicant HISAMITSU PHARMACEUTICAL CO., INC. et al	

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, **the attention of the applicant is directed** to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
24 Janu 2002 (24.01.02)	2002/15378	JP	14 Marc 2003 (14.03.03)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.90.90

Authorized officer

taïeb AKREMI (Fax 338 9090)

Telephone No. (41-22) 338 9415

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

20.01.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office

出 願 年 月 日

Date of Application:

2002年 1月24日

REC'D 14 MAR 2003

出 願 番 号

Application Number:

特願2002-015378

[ST.10/C]:

[JP2002-015378]

出 願 人

Applicant(s):

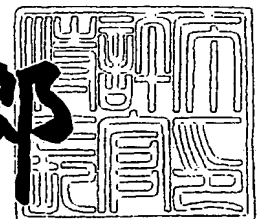
久光製薬株式会社

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 2月25日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

太田 信一郎



出証番号 出証特2003-3010229

【書類名】 特許願

【整理番号】 HM1017

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61N 1/30

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 森 健二

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 徳本 誠治

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 肥後 成人

【発明者】

【住所又は居所】 茨城県つくば市観音台1丁目25番11号 久光製薬株式会社 筑波研究所内

【氏名】 佐藤 秀次

【発明者】

【住所又は居所】 埼玉県川越市新宿町1丁目14番46号

【氏名】 杉林 堅次

【特許出願人】

【識別番号】 000160522

【氏名又は名称】 久光製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100090583

【弁理士】

【氏名又は名称】 田中 清

【選任した代理人】

【識別番号】 100098110

【弁理士】

【氏名又は名称】 村山 みどり

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051035

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 エレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層に少なくとも 1 対のエレクトロポレーション用電極を配置したことを特徴とするエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤。

【請求項 2】 エレクトロポレーション用電極が適用部位に直接接するように配置されていることを特徴とする請求項 1 記載の製剤。

【請求項 3】 化合物貯留層の少なくとも一部が適用部位に直接接するように配置されていることを特徴とする請求項 1 または 2 記載の製剤。

【請求項 4】 固形または半固形状の基剤が水性であることを特徴とする請求項 1 ～ 3 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 5】 基剤として寒天が用いられることを特徴とする請求項 1 ～ 4 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 6】 固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層と、化合物貯留層を保持するバックングと、化合物貯留層上に設けられた少なくとも 1 対のエレクトロポレーション用電極とを備えたことを特徴とするエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤。

【請求項 7】 バックングがカップ状であることを特徴とする請求項 6 記載の製剤。

【請求項 8】 カップ状バックングのフランジ部が粘着層を有することを特徴とする請求項 7 記載の製剤。

【請求項 9】 エレクトロポレーション用電極の一部がカップ状バックングのフランジ部の粘着層に貼付されることを特徴とする請求項 8 記載の製剤。

【請求項 10】 バックングがシート状であることを特徴とする請求項 6 記載の製剤。

【請求項 11】 エレクトロポレーション用電極が化合物貯留層上に楕形に配置されることを特徴とする請求項 1 ～ 10 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 12】 エレクトロポレーション用電極の化合物貯留層上を除く少

なくとも適用部位に接する箇所に絶縁層が設けられることを特徴とする請求項1～11のいずれかに記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、エレクトロポレーションを用いて薬物等の投与化合物（生理活性物質）を皮膚または粘膜から投与するためのエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤に関するものである。

【0002】

【従来技術】

エレクトロポレーションは従来、遺伝子導入に用いられていた方法で、細胞に瞬時に高電圧を負荷し細胞内へDNA等を導入するものである。近年、この技術を経皮、経粘膜からの薬物送達に応用することが提案されている（特表平3-502416号公報、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:10504-10508（1993））。この技術は正負の両電極間に負荷する電圧により、皮膚や粘膜に対して孔を生じさせるものであり、このエレクトロポレーションにより作成された新たな可逆的なルート（孔）は物質の膜（皮膚、粘膜）透過を増大させる。David A. Edwardsら（Journal of Controlled Release 34巻、211ページ、1995年）やA. Jadoulら（Journal of Controlled Release、54巻、265ページ、1998年）やRita Vanberver（Journal of Controlled Release、54巻、243ページ、1998年 Journal of Controlled Release、50巻、225ページ1998年、Pharmaceutical Research、11巻、1657ページ、1994年）も同様に皮膚に電圧を負荷し、エレクトロポレーションの効果を得ている。また、Gunter A. Hofmanら（Bioelectrochemistry and Bioenergetic、38巻、209ページ、1995年）は皮膚を挟み込むような電極を適用しエレクトロポレーションにより担体を吸収させること

に成功している。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

これらは、いずれも実験室でその原理、機構、現象を調べるために簡易的に用いられているもので、実際にヒトへ適用できる製剤とは言えない。またエレクトロポレーションの電極は直接適用部位に接する方が効果的で、投与化合物も同時に適用部位に接する必要がある。しかし、このように電極、投与化合物を一体化した製剤を用いて、電極、投与化合物を同時に適用した例はほとんどない。唯一、これを可能にしたものとしては、W O 9 9 / 2 2 8 1 0 に開示された電極を物質透過性膜（以下、電極膜）に保持させる例がある。これは溶液やゲルを電極膜で保持する（覆う）ことにより、製剤化を可能にしたものである。この方法は保持には適しているものの化合物によっては膜を透過しにくい物や吸着を起こす等の問題を含んでいる。

【0004】

従って本発明の目的は、薬物等の投与化合物を効果的に投与し得るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は上述の問題を解決するために以下の点を特に考慮した。

1. エレクトロポレーション用電極と薬物等の投与化合物（生理活性物質）を同様に皮膚や粘膜などの投与部位に直接適用する。
2. 膜を用いると化合物の透過性の減少が生じる場合があるので、膜を用いることなく、電極および投与化合物を製剤で保持する。
3. 製剤から投与化合物の漏れを生じない。

【0006】

即ち、上記目的は、固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層に少なくとも1対のエレクトロポレーション用電極を配置したエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤により、達成される。ここで、エレクトロポレーション用電極は適用部位に直接接するように配置され、また化合物貯留

層の少なくとも一部が適用部位に直接接するように配置されることが好ましい。固形または半固形状の基剤は好適には水性である。基剤としては寒天を用いることができる。

【0007】

また、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤は、固形または半固形状の基剤中に投与化合物を分散させた化合物貯留層と、化合物貯留層を保持するバックングと、化合物貯留層上に設けられた少なくとも1対のエレクトロポレーション用電極とを備える。ここで、バックングはカップ状とすることができる。カップ状バックングのフランジ部には粘着層を設けることができる。エレクトロポレーション用電極の一部はカップ状バックングのフランジ部の粘着層に貼付することができる。また、バックングはフィルムなどを用いてシート状とすることができる。この場合、エレクトロポレーション用電極は化合物貯留層上に櫛形に配置することができる。さらに、エレクトロポレーション用電極の化合物貯留層上を除く少なくとも適用部位に接する箇所に絶縁層を設けることができる。

【0008】

ここで、半固形状の基剤とは、薬物溶液を溶解、分散または懸濁させた流動性の少ない、即ち粘度の比較的高い溶液やゲルで、軟膏剤、クリーム剤、パスタ剤、リニメント剤、ゲル剤等を言う。また固形基剤とは、寒天で成型したようなゼリー状の基剤や、パップ剤、ブラスター剤など保形性の高いの貼付剤に用いられる天然、合成、半合成のポリマーをベースとした基剤等を言う。

【0009】

【発明の実施の形態】

以下、本発明の実施の形態について図面を参照しながら説明する。

図1は本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の一例を示す図で、(a)は断面図、(b)は平面図である。本例はバックングとしてカップ状のものをを用いている。図示のように、本製剤は、固形または半固形状の基剤中に投与化合物（以下、薬物という）を分散させた化合物貯留層（以下、薬物貯留層という）11と、薬物貯留層を保持するカップ状バックング12と、薬物貯

留層上に設けられた 1 対のエレクトロポレーション用電極 1 3 とを備える。1 対のエレクトロポレーション用電極 1 3 はそれぞれ、薬物貯留層 1 1 を横切り、カップ状バッキング 1 2 のフランジ部を介して、外部に引き出されている。カップ状バッキング 1 2 のフランジ部には、粘着層 1 4 が設けられている。粘着層 1 4 は製剤を適用部位に貼付するためのものであるが、同時に電極 1 3 を固定する役目も有する。また、エレクトロポレーション用電極 1 3 の薬物貯留層 1 1 上を除く少なくとも適用部位に接する箇所には、不要な部分へ電流を流さないための絶縁層 1 5 が設けられる。

【 0 0 1 0 】

図 2 は、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の他の例を示す断面図である。本例はバッキングとしてフィルムなどのシート状のものをを用いている。図示のように、本製剤は、固形または半固形状の基剤中に薬物を分散させた薬物貯留層 2 1 と、薬物貯留層を保持するシート状バッキング 2 2 と、薬物貯留層上に設けられた 1 対のエレクトロポレーション用電極 2 3 とを備える。1 対のエレクトロポレーション用電極 2 3 はそれぞれ、薬物貯留層 2 1 を横切り、外部に引き出される。

【 0 0 1 1 】

本発明に係るエレクトロポレーション用電極 1 3, 2 3 の材料としては、例えば、カーボン、白金、金、チタン、アルミニウム、ニッケル、鉄、銀、塩化銀、銅、塩化銅、およびこれらの合金が用いられる。これら電極は薬物貯留層が粘着性を有する場合には直接薬物貯留層に固定してもよい。またバッキング層に固定しても良い。

【 0 0 1 2 】

バッキングカップ 1 2 またはバッキングフィルム 2 2 に用いる材料としては、例えば、加工性、柔軟性かつ適度な保形成に優れた材料であればよく、例えば、不織布、塩化ビニリデン、塩化ビニル等の重合体である塩素含有樹脂、オレフィン系、エステル系、スチレン系、アクリル系、アミド系、オキシメチレン系、フェニレンスルフィド系、アミドイミド系、アクリロニトリル系、エーテルケトン、エーテルスルホン、スルホン、エーテルイミド、ブタジエン、イソプレン等の

高分子重合体やこれらの共重合体が挙げられるが、これらに限定されない。上記材料をフィルム状にしたもの、加工したもの、または成型品が用いられる。厚さには特に限定はないが、 $5 \sim 250 \mu\text{m}$ の厚さにすると保形性、柔軟性に優れている。

【0013】

基剤には、投与化合物として主薬の他に、例えば、電解質、吸収促進剤、安定化剤、pH調製剤、増粘剤、粘着剤、界面活性剤、乳化剤、不織布などを含んでも良い。

基剤成分としては、例えば、軟膏基剤に用いられる脂肪、脂肪油、ラノリン、ワセリン、パラフィン、ろう、ポリエチレングリコール（マグロゴール）などが挙げられる。他の基剤成分としては、寒天、ゼラチン、ポリアクリル酸およびこの塩、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルピロリドンとビニルアセテートとの共重合体、メチルセルロースおよびこの誘導体、ペクチン、ポリエチレンオキサイド、メチルビニルエーテル無水マレイン酸共重合体、ポリビニルアルコールおよびこの誘導体またはこれらのケン化物、アクリル、シリコン系、SIS系、SBS系、ウレタン系、天然ゴム系粘着剤およびこれらの混合物が挙げられ、さらにはこれら粘着剤にロジン、水添ロジン、ロジンエステル、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂、クマロン樹脂、クマロン-インデン樹脂などの粘着付与剤を添加しても良い。このようなものが挙げられるがこれに限定されない。これらの中で、水性の基剤を用いる方がよく、中でも寒天は薬物の吸着も少なく、製造も簡単なので、望ましい。

【0014】

また、バックリングフィルムまたはバックリングカップに電極を固定する方法としては粘着剤を用いるかシーリング剤を用いてヒートシールしてもよい。

エレクトロポレーションの適用電圧と電極の構造はその効果および電場分布に影響するので、一概に適用電圧を規定することは出来ないが、 $10\text{V}/\text{cm} \sim 500\text{V}/\text{cm}$ の範囲が望ましい。エレクトロポレーションのパルス波の形状としては指数対数型波や矩形型波等が挙げられるが、これらに限定されない。エレクトロポレーションは生体へパルス波を1回以上適用すればよい。

【0015】

本発明に用いられる薬物（生理活性物質）としては、例えば、モルヒネ、フェンタニル、ペチジン、コデイン、ブプレノルフィン、ブトルファノール、エブタゾシン、ペンタゾシンなどの中枢性鎮痛薬やインスリン、カルシトニン、カルシトニン関連遺伝子ペプチド、バソプレッシン、デスモプレッシン、プロチレリン（TRH）、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、黄体形成ホルモン放出因子（LH-RH）、成長ホルモン放出ホルモン（GRH）、神経成長因子（NGF）及びその他の放出因子、アンジオテンシン、副甲状腺ホルモン（PTH）、甲状腺刺激ホルモン（TSH、サイトロロピン）、卵胞刺激ホルモン（FSH）、黄体形成ホルモン（LH）、プロラクチン、血清性性腺刺激ホルモン、胎盤性性腺刺激ホルモン（HCG）、下垂体性性腺刺激ホルモン（HMG）、成長ホルモン、ソマトスタチン、ソマトメジン、グルカゴン、オキシトシン、ガストリン、セクレチン、エンドルフィン、エンケファリン、エンドセリン、コレストキニン、ニューロテンシン、インターフェロン、インターロイキン、トランスフェリン、エリスロポエチン（EPO）、スーパーオキシサイドデスムターゼ（SOD）、顆粒球刺激因子（G-CSF）、腸管血管拡張ペプチド（VIP）、ムラミルジペプチド、ウログアストロン、ヒト心房性利尿ペプチド（h-ANP）等のペプチド類、カルマバゼピン、クロルプロマジン、ジアゼパム、ニトラゼパム等の精神安定薬、プレオマイシン、アドレアマイシン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン等の抗悪性腫瘍薬、ジギタリス、ジゴキシン、ジギトキシン等の強心薬、エストラジオール、テストステロン等の性ホルモン、レセルピン、クロニジン等血圧降下剤が挙げられるが、これらに限定されるものではない。さらに、アンチセンスDNA、三重鎖形成性オリゴヌクレオチドに代表されるオリゴヌクレオチドなども用いることができる。

本発明は上記の技術により効果的に薬物（生理活性物質）を皮膚や粘膜から送達するものである。

【0016】

【実施例】

以下実施例を挙げて本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製

剤を説明するが、本発明はこれに限定されない。

【0017】

(実施例1)

水に寒天末を徐々に添加し膨潤させた。これを約90℃まで加温し完全に溶解させた後、ジクロフェナックナトリウムを加えた。これをバッキングカップに添加し製剤を作製した。図3は本実施例で用いたバッキングカップを示す図で、(a)は断面図、(b)は平面図である。本バッキングカップは、図3に示すように、高さが2mm、カップ底面部の直径が20mm、フランジ部を含めたカップの直径が30mmである。

【0018】

溶液が冷え完全に固まった状態で、銀箔で作成した板状の電極を1対(計2枚)をフランジ部に設けられた粘着剤を用いてバッキングと張り合わせ、エレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を作成した。マトリックス(薬物貯留層)の詳細な処方を表1の左欄に示す。

【0019】

(表1)

実施例1、比較例1～3に用いた処方

固形製剤の処方(実施例1、比較例3)		溶液処方(比較例1, 2)
ジクロフェナックナトリウム	2% (w/w)	2% (w/w)
寒天	1.5% (w/w)	—
水	96.5% (w/w)	98% (w/w)

【0020】

この製剤をフランチ型拡散セルにセットしてインビトロ皮膚透過試験を行い、ジクロフェナックナトリウムのヘアレスラット摘出皮膚の透過性を調べた。エレクトロポレーションは1時間に1回、50ミリ秒幅で200Vの矩形波型のパルスを適用した。

【 0 0 2 1 】

(比較例 1)

バックリングカップ (図 3) にジクロフェナックナトリウム水溶液 (処方 は 表 1 の右欄に示す) を添加し、銀箔で作成した板状の電極 1 対 (計 2 枚) を粘着剤を用いてバックリングと張り合わせた。この製剤を実施例 1 と同様のインビトロ透過試験に用いようとしたが、薬液の漏れを生じ実験は出来なかった。

【 0 0 2 2 】

(比較例 2)

フランツ型拡散セルにヘアレスラット摘出皮膚を固定し、ドナー側ガラスセルに電極を固定した。その後、ドナー側セルにジクロフェナックナトリウム水溶液 (処方 は 表 1 の右欄に示す) を添加した。エレクトロポレーションは 1 時間に 1 回、50 ミリ秒幅で 200 V の矩形波型のパルスを適用した。

【 0 0 2 3 】

(比較例 3)

実施例 1 と同様に製剤を作成した (処方 は 表 1 の左欄に示す)。ただし、エレクトロポレーション用電極は組み込まなかった。また、この製剤を用いて実施例 1 と同様の透過試験を行った。ただし、エレクトロポレーションのパルスは適用しなかった。実施例 1、比較例 1、2、3 の結果を表 2 に示す。

【 0 0 2 4 】

(表 2)

実施例 1、比較例 1 ～ 3 の結果

	実施例 1	比較例 1	比較例 2	比較例 3
透過速度 ($\mu\text{g} / \text{cm}^2 \cdot \text{時}$)	148.7 ± 21.19	— *	89.1 ± 19.9	15.2 ± 2.3

(単位は単位面積当たり、単位時間当たりの透過量 (マイクログラム))

(平均 ± 標準誤差)

(* 溶液の漏れを生じたために適用不可)

【0025】

実施例1では製剤化してあり、簡単に適用でき、ヒトへの投与も可能である。さらに、実施例1では透過速度は $148.7 \pm 21.19 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ であり、溶液で適用した場合（比較例2の場合、 $89.1 \pm 19.9 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ ）に比べやや高く、またエレクトロポレーション用電極なしの製剤（比較例3の場合、 $15.2 \pm 2.3 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ ）と比べると約10倍の透過性を示した。一方、比較例1では製剤からのジクロフェナックナトリウム水溶液の漏れを生じ、適用することは出来なかった。比較例2では、実施例とほぼ同等もしくは若干低めの吸収を得たものの、製剤を適用したものではなく、今回のインビトロ実験系では適用できるが、ヒトへの適用は不可能である。比較例3では製剤化には成功しているが、エレクトロポレーション用電極を適用していないために、エレクトロポレーションは適用できず、その透過速度は $20 \mu\text{g}/\text{cm}^2 \cdot \text{時}$ 以下であった。

【0026】

以上示したように、本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を用いることで、適用が簡便にでき、またエレクトロポレーションの効果を十分の引き出すことができた。

【0027】

（実施例2）

実施例2では、市販のテープ剤（モーラステープ：久光製薬製）に銀電極を張り合わせ、テープタイプのエレクトロポレーション製剤を作製した。図4は、このテープタイプのエレクトロポレーション製剤の一例を示す平面図である。図の薬物基剤層42はケトプロフェンを含むテープ剤の貼付面を示す。エレクトロポレーション用電極41（陽極）、43（陰極）は、このテープ剤に、櫛形に成型した銀箔を2枚（1対）貼付して作製したものである。櫛形の両電極は互いに噛み合うように所定の間隔を保って配置される。両電極ともテープ製剤の粘着力を利用して薬物基剤層42に固定した。テープ剤より電極が延びているのは電源装置と接続するための端子部分である。

【0028】

(実施例 3)

実施例 3 では、表 3 に示す処方でハイドロキノン含有基剤を調製し、これを図 1 に示す薬物貯留層 1 1 としてエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を作製した。

このように生理活性物質を簡便に適用できるエレクトロポレーション製剤を作製することができた。

【0 0 2 9】

(表 3)

実施例 3 の処方

化合物名	濃度% (w/w)
ハイドロキノン	5
L-アスコルビン酸	3
親水軟膏	9 2

【0 0 3 0】

(実施例 4)

実施例 4 では、表 4 に示す処方でメシル酸ガベキサート含有基剤を調製し、これを図 1 に示す薬物貯留層 1 1 としてエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を作製した。

このように生理活性物質を簡便に適用できるエレクトロポレーション製剤を作製することができた。

【0 0 3 1】

(表 4)

実施例 4 の処方

化合物名	濃度% (w/w)

メシル酸ガベキサート	0.5
マグロゴール400	5.0
マグロゴール軟膏	94.5

【0032】

以上のとおり、本発明では、投与化合物を保持するために投与化合物を固形または半固形状の基剤中に含有させ、さらにこの基剤の投与面に一對の電極を設置することで、従来のような電極膜を用いることなく、電極および投与化合物の同時適用が可能となる。また、基剤中に化合物を溶解、分散、懸濁させているので、製剤から化合物が漏れるということもない。このように構成することにより、従来から問題となっていた点を解決する事が出来る。

【0033】

なお、上記従来技術として、膜を用いて流出を制御した場合、薬物の膜への吸着が問題になることを上げたが、吸着性の少ない膜を流出防止以外の目的（例えば、電極の保形等の目的）で、これら半固形または固形の基剤と組み合わせて用いても良い。

【0034】

【発明の効果】

本発明によれば、薬物等の投与化合物を効果的に投与し得るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を得ることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の一例を示す図で、（a）は断面図、（b）は平面図である。

【図2】

本発明に係るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤の他の例を示す断面図である。

【図3】

実施例で用いたバッキングカップを示す図で、（a）は断面図、（b）は平面

図である。

【図 4】

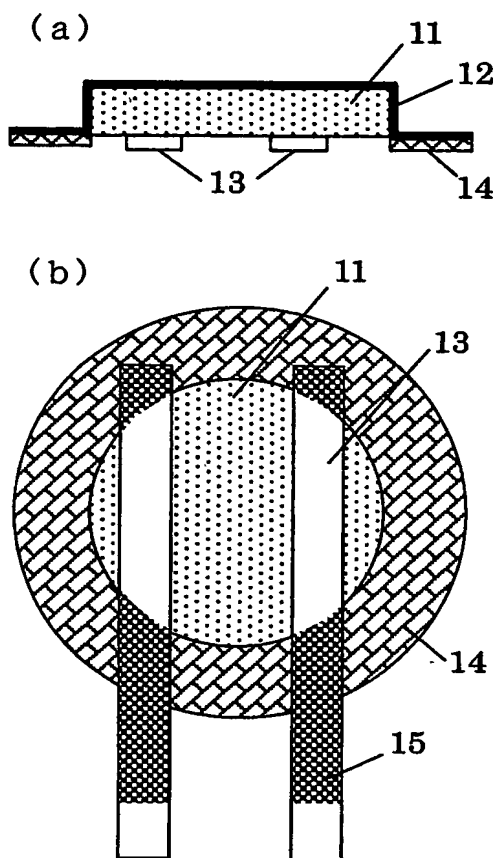
テープタイプのエレクトロポレーション製剤の一例を示す平面図である。

【符号の説明】

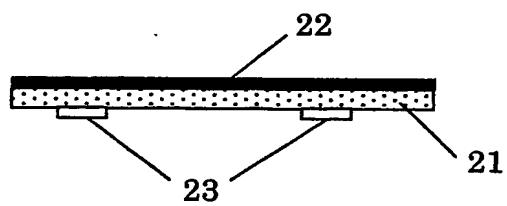
- 1 1 薬物貯留層
- 1 2 バッキング
- 1 3 エレクトロポレーション用電極
- 1 4 粘着層
- 1 5 絶縁層

【書類名】 図面

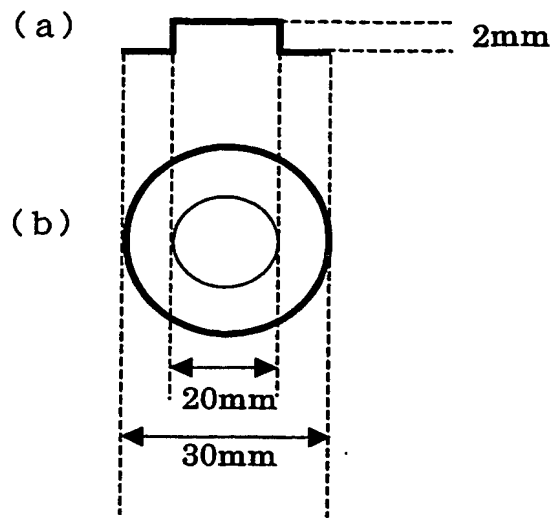
【図 1】



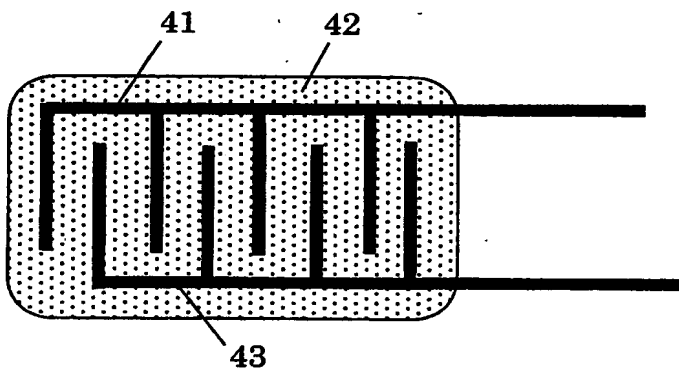
【図 2】



【図3】



【図4】



【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 薬物等の投与化合物を効果的に投与し得るエレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤を提供する。

【解決手段】 エレクトロポレーション用経皮経粘膜適用製剤は、固形または半固形状の基剤中に薬物等の投与化合物（生理活性物質）を分散させた薬物貯留層 1 1 と、薬物貯留層を保持するバックング 1 2 と、薬物貯留層 1 1 上に設けられた 1 対のエレクトロポレーション用電極 1 3 とを備える。バックング 1 2 のフランジ部には粘着層 1 4 が設けられる。エレクトロポレーション用電極 1 3 の薬物貯留層 1 1 上を除く少なくとも適用部位に接する部分には絶縁層 1 5 が設けられる。

【選択図】 図 1

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2002-015378
受付番号	50200089593
書類名	特許願
担当官	第四担当上席 0093
作成日	平成14年 1月25日

<認定情報・付加情報>

【提出日】	平成14年 1月24日
-------	-------------

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000160522]

1. 変更年月日	1990年 9月13日
[変更理由]	新規登録
住 所	佐賀県鳥栖市田代大官町408番地
氏 名	久光製薬株式会社